

Original

Estudio de intervención aleatorizado para evaluar la prevalencia de enfermedad ateromatosa y renal ocultas y su impacto en la morbimortalidad: Proyecto ILERVAS

Àngels Betriu^{a,b}, Cristina Farràs^c, María Abajo^a, Montserrat Martínez-Alonso^d, David Arroyo^e, Ferran Barbé^{f,g}, Miquel Buti^h, Albert Lecubeⁱ, Manuel Portero^j, Francisco Purroy^k, Gerard Torres^l, José Manuel Valdivielso^{a,m,◇} y Elvira Fernández^{a,b,e,*,◇}

^a Institut de Recerca Biomèdica (IRBLleida), Lérida, España

^b Unidad de Diagnóstico y Tratamiento Enfermedades Aterotrombóticas (UDETMA), Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^c Área Básica de Salud Borges Blanques, Lérida, España

^d Departamento Bioestadística, IRBLleida, Lérida, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^f Servicio de Neumología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^g Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^h Dirección de Atención Primaria, Lérida, España

ⁱ Servicio de Endocrinología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^j Grupo de Fisiopatología Metabólica, Departamento de Medicina Experimental, IRBLleida, Lérida, España

^k Servicio de Neurología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lérida, España

^l Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Santa María, Lérida, España

^m Laboratorio de Nefrología Experimental, IRBLleida, Lérida, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de diciembre de 2015

Aceptado el 15 de febrero de 2016

On-line el 1 de abril de 2016

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular

Placa de ateroma

Enfermedad renal oculta

Diagnóstico precoz

Capacidad pulmonar

Biomarcadores

Prevención

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La enfermedad renal crónica (ERC) y la ateromatosis son 2 enfermedades interrelacionadas que aumentan el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Los objetivos del proyecto ILERVAS son: 1) conocer la prevalencia de enfermedad ateromatosa subclínica y de enfermedad renal oculta; 2) valorar el impacto de su diagnóstico precoz sobre la morbimortalidad cardiovascular y la progresión de la ERC; 3) disponer de una plataforma de datos y muestras biológicas.

Métodos: Estudio de intervención aleatorizado. Entre 2015 y 2017 se incluirá a 19.800 personas (9.900 en el grupo de intervención y 9.900 en el grupo control) entre 45 y 70 años, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y que presenten al menos un factor de riesgo cardiovascular, seleccionadas aleatoriamente de los centros de atención primaria (AP) de la provincia de Lérida. Un equipo técnico experto se desplazará con una unidad móvil para realizar las exploraciones basales al grupo de intervención: ecografía arterial (carótida, femoral, transcraneal y aorta abdominal), medición del índice tobillo-brazo, espirometría, detección

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: edfernandez.lleida.ics@gencat.cat (E. Fernández).

◇ Jose Manuel Valdivielso y Elvira Fernández comparten la autoría senior.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.02.008>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

de los productos de glicación avanzada y analítica seca de sangre y orina. Adicionalmente, se recogerán muestras de sangre y orina que serán almacenadas en el biobanco para identificar nuevos biomarcadores con biología de sistemas. Los participantes serán seguidos hasta 2025 para la identificación de eventos cardiovasculares, cambios de tratamiento y modificación de estilos de vida.

Conclusiones: El proyecto ILERVAS permitirá conocer la prevalencia de enfermedad vascular y de enfermedad renal subclínicas, evaluar si su diagnóstico precoz tiene un beneficio en la salud e investigar factores de riesgo emergentes.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Randomised intervention study to assess the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease and its impact on morbidity and mortality: The ILERVAS project

A B S T R A C T

Keywords:

Cardiovascular disease
Atherosclerotic plaque
Hidden kidney disease
Early diagnosis
Lung capacity
Biomarkers
Prevention

Background and objectives: Chronic kidney disease (CKD) and atherosclerosis are 2 interrelated diseases that increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality. The objectives of the ILERVAS project are: 1) to determine the prevalence of subclinical arterial disease and hidden kidney disease; 2) to assess the impact of early diagnosis of both diseases on cardiovascular morbidity and mortality and also on the progression of CKD; 3) to have a platform of data and biological samples.

Methods: Randomized intervention study. From 2015 to 2017, 19,800 people (9,900 in the intervention group and 9,900 in the control group) aged between 45 and 70 years without previous history of cardiovascular disease and with at least one cardiovascular risk factor will be randomly selected from the primary health care centres across the province of Lérida. A team of experts will travel around in a mobile unit to carry out the following baseline tests on the intervention group: Artery ultrasound; (carotid, femoral, transcranial and abdominal aorta); ankle-brachial index; spirometry; determination of advanced glycation end products; dried blood spot and urine spot tests. Additionally, blood and urine samples will be collected and stored in the biobank to identify new biomarkers using omics studies. Participants will be followed up until 2025 for identification of cardiovascular events, treatment changes and changes in lifestyle.

Conclusions: The ILERVAS project will reveal the prevalence of subclinical vascular disease and hidden kidney disease, determine whether or not their early diagnosis brings health benefits and will also allow investigation of new risk factors.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial, con un gran impacto social, sanitario y económico. En la Unión Europea, en el año 2012, causaron el 40% de la mortalidad global, con unos gastos de 196 billones de euros, de los cuales el 54% fueron gastos en salud, el 24% debidos al descenso de productividad y el 22% debidos a cuidados de la población con enfermedad CV¹. En España, el mismo año, la enfermedad CV causó el 30% de todas las muertes registradas y el 15% de todos los ingresos hospitalarios². En la provincia de Lérida, en el año 2012, la enfermedad CV fue la primera causa de muerte, con una prevalencia de enfermedad isquémica cardíaca del 26% y de accidente vascular cerebral del 27%³.

Para detectar la población susceptible de presentar un evento CV se utilizan las tablas de cálculo del riesgo (Framingham, Score, Regicor), que parten de los factores de riesgo CV tradicionales como son edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial, colesterol total y diabetes. Sin embargo, no tienen en cuenta otros factores que también influyen, como son los antecedentes de enfermedad CV prematura en familiares de primer grado (hombres antes de los 55 años, mujeres antes de los 65 años), factores genéticos y susceptibilidad individual, obesidad, nivel socioeconómico, apnea del sueño y enfermedad renal crónica (ERC), entre otros. Se ha señalado que más del 60% de los eventos CV acontecen en individuos con un riesgo calculado entre bajo y moderado, y que 4 de cada 10 infartos o de muerte súbita ocurren en personas sin antecedentes previos de enfermedad CV⁴.

Numerosos estudios poblacionales, basados en grandes cohortes y largos periodos de seguimiento, han demostrado que existe una clara asociación entre la presencia de placa de ateroma en arterias carótidas y el riesgo de presentar un evento coronario o cerebrovascular (1,8 a 4,1, respectivamente), y concluyen que el diagnóstico de ateromatosis subclínica aumenta el valor predictivo de las ecuaciones de riesgo tradicionales, que reclasifican a los individuos en grados de riesgo superiores a los calculados por dichos algoritmos⁵⁻⁹.

La enfermedad ateromatosa se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico, proliferativo y multifactorial, que afecta al lecho vascular hasta la formación de placas de ateroma en la pared de las arterias de mediano y gran tamaño (carótidas, femorales, cerebrales, coronarias y renales)¹⁰. Sus manifestaciones clínicas dependerán tanto de la zona como del número de territorios vasculares afectados, y del volumen y vulnerabilidad de la placa de ateroma que, a través de distintos mecanismos, puede sufrir una rotura, la formación de un trombo y la posterior aparición de un evento CV (accidente cerebrovascular isquémico, infarto agudo de miocardio o isquemia de los miembros inferiores)¹¹. La ecografía arterial es una técnica validada, con elevadas sensibilidad y especificidad, no invasiva y reproducible, que permite realizar un diagnóstico de ateromatosis subclínica fiable y costo-efectivo. De hecho, se observa una tendencia progresiva en su inclusión en la guías clínicas actuales de manejo del riesgo CV^{12,13}.

Una de las enfermedades con mayor mortalidad CV y con una elevada prevalencia de ateromatosis es la ERC^{14,15}. La ERC aumenta progresivamente con el envejecimiento (22% en mayores de 64 años y 40% en mayores de 80 años), la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial (35-40% de ERC en diabéticos o hipertensos)¹⁶. La ERC no presenta síntomas hasta estadios evolucionados, y, en la mayoría de los casos, cuando se diagnostica requiere derivación a medicina especializada para tratamiento sustitutivo, mediante diálisis o trasplante, con un elevado coste sanitario asociado. En España, se estima que un 10% de la población adulta (20% en mayores de 65 años) presenta enfermedad renal oculta (ERO) y que el 40%

morirá por enfermedad CV antes de entrar en un programa de diálisis¹⁷.

Por tanto, la necesidad de plantear un estudio epidemiológico que permita conocer la prevalencia de enfermedad ateromatosa subclínica (EAS) y de ERO en población asintomática con al menos un factor de riesgo CV se justifica, tanto por la elevada morbilidad de ambas enfermedades, como por la falta de estudios que aborden el impacto del diagnóstico precoz de ambas sobre la morbilidad CV, la progresión de la ERC y el manejo clínico en la Atención Primaria (AP).

En el estudio ILERVAS proponemos realizar una valoración global del riesgo CV y renal con herramientas diagnósticas no invasivas. Por ello, lo planteamos como un estudio colaborativo en el que están implicados diferentes grupos de investigación del Instituto de Investigación Biomédica de Lérida (IRBLleida) que aportarán métodos diagnósticos específicos de su especialidad, y que se llevará a cabo de manera secuencial durante el recorrido que realizan los individuos en el interior de la unidad móvil (UM) (figs. 1 y 2).

Los objetivos generales del proyecto ILERVAS son:

- 1) Conocer la prevalencia de EAS y de ERO en población general asintomática con al menos un factor de riesgo CV.
- 2) Analizar el impacto de las intervenciones realizadas en la UM sobre la morbilidad CV y la progresión de ERC durante un periodo de seguimiento de 10 años.
- 3) Disponer de una plataforma de datos que englobe datos basales (clínicos, bioquímicos y de biobanco) y de seguimiento que permitan analizar la asociación entre los diferentes factores de riesgo conocidos y emergentes con la EAS, la ERO, morbilidad CV y progresión de la ERC. Dichos factores incluyen:
 - a. Biomarcadores (proteómica, metabolómica, lipidómica y polimorfismos genéticos).
 - b. La capacidad pulmonar y alteraciones del sueño.
 - c. Los productos de glicación avanzada o AGE (*advanced glycation end-product*).
 - d. La dieta y la actividad física.
 - e. Factores de riesgo tradicionales.



Figura 1 – Diseño exterior de la unidad móvil (autobús y caravana).



Figura 2 – Pruebas diagnósticas en la unidad móvil.

^aLa prueba diagnóstica utilizada para medir los AGE es la autofluorescencia de la piel.

AGE: productos de glicación avanzada; SAF: skin autofluorescence.

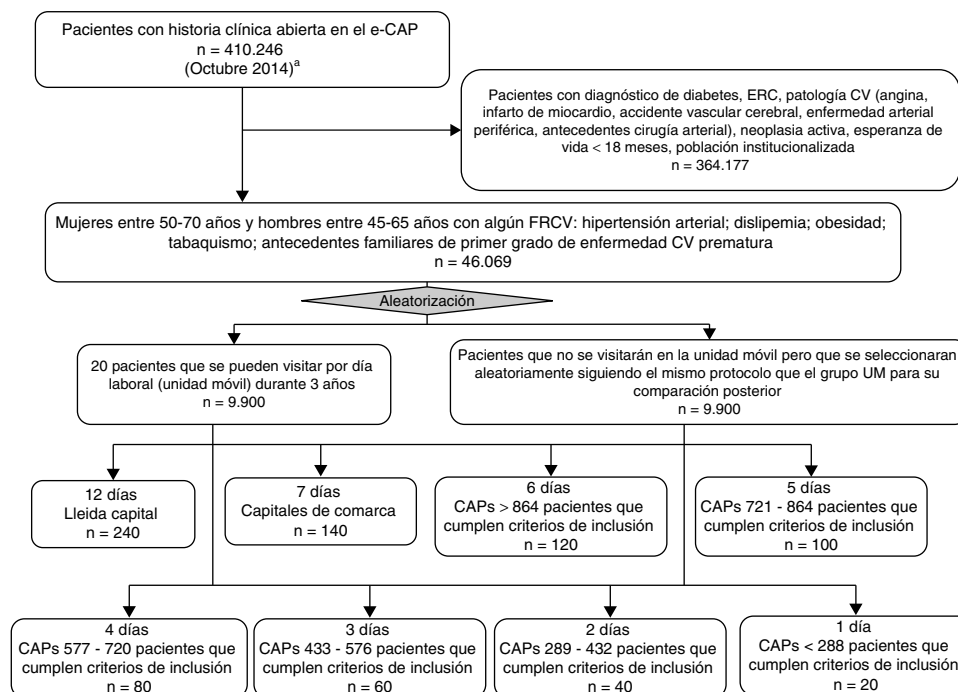


Figura 3 – Diagrama de selección de la población. Proyecto ILERVAS.

^aaleatorizados por conglomerados (CAP) anualmente.

CAP: centro de Atención Primaria; CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; UM: unidad móvil.

Métodos

Diseño y población de estudio

Estudio de intervención y aleatorizado con 2 ramas de comparación que incluirá a 19.800 individuos con al menos un factor de riesgo CV, registrados en AP en la provincia de Lérida, entre enero de 2015 y diciembre de 2017 y que, posteriormente, serán seguidos hasta enero de 2025. El protocolo del estudio ILERVAS, información sobre la población, localización de la UM, vídeos y material divulgativos sobre enfermedad CV, información de contacto y publicaciones estarán disponibles en la página web: www.elbusdelasalut.cat/

Fuente de información e instrumento de recogida de datos

Las variables sociodemográficas (edad, sexo, raza), historia clínica de comorbilidades y tratamientos médicos se recogerán a partir la historia clínica informatizada de AP (e-CAP).

El resto de las variables se recogerán en la UM que recorrerá toda la provincia de Lérida, y que está acondicionada específicamente para realizar las pruebas diagnósticas vasculares, espirometría, recogida de datos antropométricos y bioquímicos. Además, se recogerán variables relacionadas con el ejercicio físico a partir del cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)¹⁸, con la alimentación, a partir de la encuesta de dieta adaptada del estudio PREDIMED¹⁹ y con la evaluación

de la somnolencia diurna a partir del cuestionario de Berlín²⁰ y la escala de somnolencia Epworth²¹.

Semanalmente se harán extracciones de todos los datos del estudio ILERVAS introducidos en el e-CAP para control de su calidad y exportación a una base de datos general diseñada a tal efecto.

Selección de los participantes

El proceso de selección de participantes se muestra en la figura 3. A partir de un total de 410.246 personas que tienen historia abierta en el e-CAP (con fecha 24 de octubre de 2014) se identificará a la población de estudio que cumple los criterios de inclusión, es decir, mujeres entre 50 y 70 años y hombres entre 45 y 65 años con al menos un factor de riesgo CV (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, antecedentes familiares de primer grado de enfermedad CV prematura), sin historia clínica previa de enfermedad CV, diabetes, ERC, neoplasia activa, ni esperanza de vida menor de 18 meses (n = 46.069). De estas personas se seleccionará a un total de 19.800 personas (9.900 en el grupo de intervención y 9.900 en el grupo control) mediante aleatorización simple sin reposición, dentro de conglomerados definidos por área básica de salud, centro de AP o consultorio médico, de acuerdo con el total de personas que pueden ser visitadas en la UM durante un año (20 pacientes por día laboral). En la selección de cada día se añadirán 10 personas para cubrir una posible no respuesta de, como máximo, el 50%. Finalmente, 3.300 personas al año serán estudiadas en la UM, tras una selección de un total

de 4.950 candidatos cada año. A partir del segundo año de estudio la selección de la muestra se realizará semestralmente, excluyendo a las personas que han participado en años anteriores. Para la identificación de la población que no dispone de historia clínica electrónica en e-CAP (Valle de Arán, Solsonés y Cerdanya) se contactará directamente con los directivos de cada zona sanitaria.

Los participantes seleccionados serán informados de los objetivos del estudio y de las pruebas diagnósticas mediante carta personalizada con cita de día y hora; deberán firmar el consentimiento informado. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lérida).

Un mes antes de la llegada de la UM a cada población, 2 investigadores responsables del proyecto se desplazarán para llevar a cabo reuniones informativas y de actualización sobre enfermedad arterial ateromatosa subclínica, ERO y aneurisma de aorta abdominal; para explicar el proyecto a los sanitarios y administrativos de las distintas áreas básicas, para facilitar la interpretación de los resultados de las exploraciones y de las recomendaciones que constarán en el informe final ILERVAS en la historia clínica informatizada de cada paciente y que están basadas en las guías de práctica clínica^{10,22-25} ([material suplementario](#)).

Periodo de seguimiento

Al tratarse de población asintomática con un riesgo CV bajo/moderado se establece un periodo mínimo de seguimiento para observar la aparición de eventos CV de 10 años^{26,27}. Inicialmente la cohorte se seguirá desde enero de 2015 hasta enero de 2025. Podrá aumentarse el periodo de seguimiento, dado que todos los datos serán registrados en e-CAP. La población seleccionada será monitorizada con una frecuencia semestral para recoger cambios en su historia clínica relacionados con los objetivos del estudio.

Eventos cardiovasculares y progresión de la ERC

Se registrará la aparición de evento CV en función de la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades (CIE-10) que incluye: angina de pecho, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, fallo cardíaco, arritmia, enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta, revascularización y angioplastia de cualquier territorio arterial. Asimismo, se registrará la causa de muerte del paciente, tanto de origen CV (infarto de miocardio, arritmia, fallo cardíaco, accidente vascular cerebral, aneurisma de aorta, infarto mesentérico y muerte súbita) como no CV (infecciones, tumores, accidentes y enfermedad renal).

Las fuentes de información utilizadas para identificar los eventos CV serán: revisión de los registros médicos (a través del e-CAP) y consulta del registro de mortalidad de Cataluña.

La progresión de la ERC se define como la duplicación de la creatinina o la entrada en terapia renal sustitutiva, y también será recogida a través del e-CAP.

Ecografía vascular

La exploración y la lectura será realizada por 2 enfermeras especializadas en diagnóstico vascular por imagen, siguiendo un protocolo estandarizado y con el paciente en decúbito supino²⁸. Se utilizará un ecógrafo modelo VIVID I versión BT12 (GE Healthcare), con sonda lineal 12L-RS/4-13 MHz (ecografía de arterias carótidas y femorales), sonda convex 4C-RS/1,5-6 MHz (ecografía de aorta abdominal), sonda sectorial 3S-RS/1,5-2,5 MHz (ecografía transcraneal), con un módulo para medición del grosor íntima-media y ecodoppler pulsado para valorar la afectación hemodinámica en el caso de presencia de placas de ateroma, y para analizar la circulación intracraneal. Se utilizará el sistema DICOM network connectivity para grabar los resultados y las imágenes ecográficas on-line en el e-CAP.

Arterias carótidas

Se analizarán 8 territorios vasculares (carótida común, bifurcación o bulbo, carótida interna y carótida externa), con el paciente en decúbito supino y la cabeza lateralizada 45° hacia el lado opuesto a la exploración. Se iniciará la exploración transversal con un corte longitudinal con 2D de la carótida común hasta la bifurcación. A este nivel se utilizará el doppler color para diferenciar la carótida externa de la interna y proceder a la exploración de ambas carótidas simultáneamente.

La presencia de placa ateromatosa se identificará como un grosor íntima media con una altura mayor a 1,5 mm²⁸. En el caso de evidenciar placa, se cuantificará el grado de estenosis (<50, 50-70, 70-99%) mediante doppler color y pulsado determinando la velocidad de pico sistólico (VPS en cm/s), velocidad de pico diastólico (VPD cm/s) y ratio (entre carótida común y la localización de la estenosis) para valorar el grado de afectación hemodinámica.

Arterias femorales

Con el paciente en decúbito supino, se explorará la presencia de placa en arteria femoral común (1 cm proximal a la bifurcación) y femoral superficial de ambos lados. Se seguirá el mismo criterio para definición de placa de ateroma.

Aorta abdominal

El objetivo es medir el diámetro de aorta abdominal para diagnóstico precoz de aneurisma de aorta en varones a partir de los 60 años. Con el paciente en decúbito supino, se explorará la aorta abdominal en la línea media del abdomen desde la base del esternón hasta visualizar la bifurcación a nivel de las arterias ilíacas. Se capturarán 2 imágenes de aorta en visión axial en los puntos donde se observe un diámetro mayor y se harán 2 medidas (antero-posterior y latero-lateral). Se considerará aneurisma de aorta cuando el diámetro sea mayor a 3 cm.

Ecografía transcraneal

Se insonorizarán las arterias que forman el polígono de Willis y sus ramas a través de la ventana acústica transtemporal y la transforaminal. En cada arteria intracraneal se determinará su espectro doppler mediante la señal de color codificado. Se establecerá la dirección del flujo, la velocidad del pico sistólico, el flujo medio y el diastólico. Por la ventana acústica

transtemporal se estudiarán la arteria carótida intracraneal, la arteria cerebral media en los segmentos M1 y M2, la arteria cerebral anterior (segmento A1) y la arteria cerebral posterior en los segmentos P1 y P2.

Por la ventana acústica transforaminal se estudiará el segmento V4 de las arterias vertebrales y la arteria basilar. Para cada paciente se registrarán el número, la localización y la gravedad de las estenosis. Se utilizarán los criterios de Baumgartner para establecer la gravedad de la estenosis en función de la velocidad de la onda de pico sistólico (estenosis moderada a grave, si es $\geq 155/\geq 220$ cm/s para la arteria cerebral media; $\leq 120/\geq 155$ cm/s para la arteria cerebral anterior; $\geq 100/\geq 145$ cm/s para la arteria cerebral posterior y la arteria basilar y $\geq 90/\geq 120$ cm/s para la arteria vertebral)²⁹.

Índice tobillo-brazo

Se empleará un doppler continuo (Mini-doppler ES-100X de Hadecco), esfigmomanómetro y manguitos de presión arterial (RIESTER minimus 3). Se medirá la tensión arterial sistólica en arteria braquial, arteria tibial posterior y arteria pedia dorsal de ambas extremidades. Se calcularán los cocientes entre la presión arterial sistólica tibial y pedia de cada pierna y la presión sistólica braquial más elevada. El valor final para cada extremidad será el valor inferior de los obtenidos entre la tibial y la pedia³⁰. Un valor de índice tobillo-brazo $< 0,9$ se considerará sugestivo de estenosis; $< 0,7$ de estenosis y $\geq 1,4$ sugestivo de rigidez.

Espirometría

La espirometría permitirá valorar la capacidad pulmonar. Será realizada por una única enfermera que recogerá la capacidad vital forzada (FCV); el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1); el cociente entre FEV1 y FVC y el límite inferior de la normalidad, en porcentaje.

Determinación de los productos de glicación avanzada

Se medirán mediante autofluorescencia de la piel (*skin autofluorescence* o SAF) en el antebrazo con el sistema AGE reader® (Diagnoptics, Holanda). La SAF se mide mediante espectrofotometría que se calcula como la relación de la intensidad de la luz reflejada con respecto a la luz refractada. El resultado obtenido se clasificará en 4 grupos de riesgo CV, teniendo en cuenta la edad y el sexo.

Datos clínicos y bioquímicos

Se recogerán las siguientes variables:

- Peso, talla, perímetro abdominal y perímetro del cuello. Autocalculable índice de masa corporal en kg/m².
- Presión arterial sistólica, diastólica y presión del pulso (mmHg). Se medirá 3 veces (Omron 6) con 2 min de intervalo y se recogerá la media de las 2 últimas.
- Horas en ayunas.
- Analítica seca de sangre capilar (punción en la yema de un dedo): creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl) y colesterol total (mg/dl), mediante el sistema Reflotron Plus® (Roche). Determinación del perfil lipídico completo en los casos en

que el colesterol total sea superior a 200 mg/dl: colesterol HDL (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl) (sistema Cobas B 101®, Roche). Cálculo de los niveles de colesterol no-HDL (colesterol total-colesterol HDL, mg/dl). La hemoglobina glicosilada (%) se analizará con el sistema Cobas B 101 (Roche).

- A partir del valor de la creatinina, y teniendo en cuenta la raza y el sexo, se determinará el filtrado glomerular CKD-EPI³¹.
- Analítica de muestra orina: mediante una tira Clinitek microalbumin 2 reagent strips y un analizador Clinitek Status® de Siemens a partir de una muestra de orina de micción espontánea recogida en el mismo autobús (dispone de baño): albuminuria (mg/l) y cociente albúmina/creatinina (mg/g).

Biobanco

- Extracción de muestras de sangre de una vena periférica de la mano o del antebrazo para la obtención de suero, plasma, ADN y ARN. Dichas muestras se prepararán en alícuotas siguiendo un protocolo estandarizado, y se enviarán congeladas (hielo seco) a un biobanco centralizado (RedinRen de la Universidad de Alcalá) para su procesamiento y almacenamiento para posteriores estudios de biomarcadores CV, inflamatorios, del metabolismo mineral y polimorfismos genéticos.
- Muestras de orina congeladas y almacenadas en biobanco para estudio posterior de biomarcadores.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo incluirá frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, medias y desviaciones típicas para las variables continuas que sigan una distribución normal, y mediana y rango intercuartílico en los casos que no sigan una distribución normal. Su distribución se analizará con el test chi-cuadrado, en el caso de variables cualitativas, y test de Student o ANOVA para las variables cuantitativas que se distribuyan normalmente, o en su defecto, se utilizarán las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para aquellas que no se distribuyan normalmente. La correlación entre variables cuantitativas se analizará mediante el test de Pearson o Spearman, según su distribución. Las variables que presentan outliers serán transformadas para su normalización y posterior análisis. La existencia de colinealidad entre 2 variables será analizada para introducir en el modelo multivariado aquella que prediga mejor la variable resultado.

El análisis multivariado se llevará a cabo mediante regresión logística si la variable dependiente es cualitativa, o regresión lineal en el caso de ser cuantitativa. Se estimarán los coeficientes de regresión beta, odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza al 95% como medidas de asociación. En el estudio longitudinal, se analizarán la incidencia de morbilidad CV y la mortalidad por cualquier causa, en función de las pruebas diagnósticas utilizadas en la UM y de los biomarcadores estudiados mediante regresión de Cox. La significación estadística se fijará en un valor de $p < 0,05$. Se utilizará el software SPSS versión 21 (SPSS Inc. Chicago EE. UU.) para el análisis de los datos.

Los resultados serán ponderados por la inversa de la probabilidad de selección que requiere la estrategia de selección aplicada en la fase de muestreo. Se proporcionarán resultados tanto para toda la provincia como para cada una de las comarcas, aplicando los pesos postestratificación correspondientes en cada caso.

Está previsto un primer análisis general de datos en los 3 primeros meses de cada año (enero-marzo de 2016, 2017 y 2018).

La primera publicación hará referencia a los resultados globales del estudio (prevalencia de enfermedad ateromatosa y de ERO). Posteriormente se analizarán las posibles diferencias de prevalencia entre territorios, el efecto de la dieta y el ejercicio y las modificaciones de hábitos y de medicación, entre otros.

En una segunda fase se analizará la relación entre los eventos CV (mayores y menores) y la progresión de ERC del grupo que se ha incluido en la UM con respecto al grupo con los mismos criterios de inclusión, pero que no se ha estudiado en la UM.

Discusión

El proyecto ILERVAS es el primer estudio que realizará un diagnóstico de prevalencia de EAS y de ERO en población asintomática con al menos un factor de riesgo CV, relacionando ambas enfermedades con la morbilidad CV a lo largo del tiempo (10 años). Además, permitirá conocer si el diagnóstico precoz de ambas enfermedades implica un beneficio en la salud. Aportará también conocimiento sobre el impacto de las enfermedades respiratorias y de los biomarcadores en el riesgo CV y mostrará la prevalencia de diabetes, dislipidemias e hiperuricemias no conocidas. Un aspecto destacable es que permitirá detectar desigualdades en salud vinculadas al territorio, a la dieta y al nivel socioeconómico.

El empleo de herramientas diagnósticas de imagen permitirá la identificación precoz de la enfermedad ateromatosa y, por tanto, de pacientes con un riesgo elevado de presentar un evento CV en el futuro. Además, el presente proyecto tiene un valor añadido en términos de prevención primaria. En este sentido, la educación sanitaria se llevará a cabo en la UM y en los centros de AP, haciendo hincapié en los factores de riesgo modificables y comunes a las enfermedades estudiadas, como son obesidad, tabaquismo, sedentarismo e hipertensión arterial.

Trabajar con una historia clínica compartida enriquecerá el proyecto, permitirá el seguimiento de los pacientes a largo plazo y permitirá conocer el impacto del diagnóstico precoz de ateromatosis (ecografía arterial) en la predicción, manejo y prevención CV, así como la detección de ERO sobre la incidencia de diálisis, con respecto a aquellos pacientes con los mismos factores de riesgo que no han pasado por la UM y que se manejan de acuerdo con las tablas poblacionales de cálculo de riesgo CV de manera convencional. Además, la valoración de nuevos biomarcadores y polimorfismos genéticos podrán añadir valor predictivo a los factores de riesgo conocidos de ambas enfermedades. Su conocimiento puede crear las bases para una atención personalizada y de más precisión que ayude a disminuir la incidencia de estas enfermedades.

Un valor añadido es que esta base de datos se alimentará de manera continua, al ser compartida con la historia informatizada utilizada diariamente en AP, lo que permitirá disponer de parámetros clínicos, bioquímicos y de eventos CV a lo largo del tiempo. Todo ello, junto con los parámetros de proteómica, metabolómica, polimorfismos genéticos y otros biomarcadores, contribuirá a alcanzar grandes dimensiones. Para su análisis (computación y modelización) contamos con la colaboración de expertos del Servicio Científico Técnico del IRBLleida en el manejo de *big data*.

Por otro lado, desconocemos qué retos nos plantea el futuro en cuanto a potenciales biomarcadores que permitan diseñar una medicina personalizada en cuanto a factores de riesgo y tratamientos. Para ello, se recogerán muestras de plasma, suero, ARN y ADN, y de orina, que podrán ser utilizadas por investigadores externos, previa presentación de proyectos que serán evaluados por un comité científico, que tendrá en cuenta tanto la calidad del proyecto como la garantía de disponer de los recursos necesarios para llevarlo a cabo.

En conclusión, el proyecto ILERVAS pretende conseguir un cambio de paradigma en el diagnóstico de la ERC y de la enfermedad vascular, mediante la mejora en el acceso de la población con factores de riesgo a intervenciones costo-efectivas que permitan prevenir de forma precoz la aparición y evolución de dichas enfermedades, y disminuir su impacto socioeconómico y en salud (reducción de hospitalizaciones y gastos sociosanitarios), que en gran parte se encuentran asociadas al diagnóstico tardío.

Financiación

Proyecto financiado por la Diputació de Lleida en colaboración con la Fundació Renal Jaume Arnó.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en el proyecto a todo el equipo de diagnóstico de imagen de la UDETMA, a la dirección, médicos y enfermeras de Atención Primaria, a la Direcció Territorial de Salut de la provincia de Lérida, a RedInRed, Roche Diagnostics y Amgen SA.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2016.02.008](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.02.008).

BIBLIOGRAFÍA

1. European Society of Cardiology, the European Heart Network and the British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. [consultado 12 Sep 2014]. Disponible en:

- <http://www.escardio.org/The-ESC/Initiatives/EuroHeart/2012-European-Cardiovascular-Disease-Statistics> European Cardiovascular Disease Statistics; 2012.
2. Instituto Nacional de Estadística. INE. Defunciones según la causa de muerte. [consultado 12 Sep 2014]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm> INE; 2012.
 3. García del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, Trillo Nouche R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXIII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2013). *Rev Española Cardiol*. 2014;67:1013-23.
 4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines developed in collaboration with the American Society. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:e50.
 5. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-7.
 6. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: The Rotterdam study. *Stroke*. 2003;34:2367-72.
 7. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-94.
 8. Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: Results of the IMPROVE (carotid intima media thickness [IMT] and IMT-progression as predictors of vascular events in a High Risk European Population) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1489-99.
 9. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000087.
 10. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
 11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*. 2010;304:1350-7.
 12. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
 13. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
 14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*. 2003;108:2154-69.
 15. Betriu A, Martínez-Alonso M, Arcidiacono MV, Cannata-Andia J, Pascual J, Valdivielso JM, et al. Prevalence of subclinical atheromatosis and associated risk factors in chronic kidney disease: The NEFRONA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1415-22.
 16. Lou Arnal LM, Campos Gutiérrez B, Boned Juliani B, Turón Calzada JM, Gimeno Orna JA. [Estimation of glomerular filtration rate in primary care: prevalence of chronic kidney disease and impact on referral to nephrology] [artículo en español]. *Nefrología*. 2008;28:329-32.
 17. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78-86.
 18. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1381-95.
 19. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
 20. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-91.
 21. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.
 22. Brogneaux C, Sprynger M, Magnée M, Lancellotti P. [2011 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases] [artículo en francés]. *Rev Médicale Liège*. 2012;67:560-5.
 23. Reiner Ž, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias] [artículo en español]. *Rev Española Cardiol*. 2011;64:1168.e1-60.
 24. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal C, et al. Risk factors associated with alterations in carotid intima – media thickness in hypertension: Baseline data from the European lacidipine study on atherosclerosis. 1998:949-61.
 25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press*. 2014;23:3-16.
 26. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, de Sanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: A 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-87.
 27. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, et al. Multi-ethnic study of atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2002;156:871-81.
 28. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:290-6.
 29. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of $\geq 50\%$ and $< 50\%$ intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*. 1999;30:87-92.
 30. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:553-9.
 31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.